

P. Esch

Mainx 1975

Aus der Universitäts-Augenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. A. Nover

Beeinflussung der Variabilität des Elektro-
Oculogramms durch die Faktoren Person, Tag,
Tageszeit sowie Untersuchungen zur Frage der
Trennung definierter Personengruppen an Hand
bekannter Parameter.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Peter Esch
aus Kirn

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. H. **Langendorf**

Referent: Professor Dr. med. P. Hochgesand

Korreferent: Professor Dr. med. A. Nover

I N H A L T :

=====

	<u>Seite</u>
I. <u>Einführung</u>	
1. Einleitung und Fragestellung	2
2. Geschichtlicher Überblick	3
II. <u>Physiologische Grundlagen</u>	
1. Theoretische Basis des Bestand- potentials	5
2. Ursprung des Bestandpotentials	10
III. <u>Material und Methode</u>	
1. Eigene Ableitungstechnik	13
2. Auswertungskriterien	17
3. Versuchsanordnung	
a) Zur globalen Trennung normal-krank	19
b) Zur Variabilität	20
IV. <u>Ergebnisse</u>	
1. Zur globalen Trennung normal-krank	22
2. Zur Variabilität	29
V. <u>Diskussion</u>	34
VI. <u>Zusammenfassung</u>	36
VII. <u>Literatur</u>	38

I. Einführung

1. Einleitung und Fragestellung

Wie in anderen Fächern der Medizin, in denen bioelektrische Signale zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, z.B. das EKG und das EEG, werden auch in der Augenheilkunde verschiedene elektrophysiologische Untersuchungsmethoden angewendet. Vom menschlichen Auge sind zwei unterschiedliche elektrische Vorgänge bekannt und ableitbar: das Elektro-Retinogramm (ERG) und das Elektro-Oculogramm (EOG).

Beide Tests stellen einen objektiven Funktionsnachweis der Netzhaut dar und nehmen einen wichtigen Platz in der Diagnostik verschiedener, zumeist degenerativer Netzhauterkrankungen ein.

Die Elektro-Oculographie findet seit ihrer klinischen Einführung im Jahre 1962 (ARDEN et al.) zunehmende Verbreitung. Die theoretischen Grundlagen haben in den Jahren 1956 bis 1959 FRANCOIS et al., KRIS, KOLDER, ASERINSKY u.a. erarbeitet.

Ungelöste Probleme, z.B. über die theoretische Basis des EOG's oder seinen Ursprung, vor allem aber auch die verschiedenen Möglichkeiten, insbesondere auch inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite und auch die Auswertungsmethodik schränken jedoch die klinische Aussagefähigkeit des EOG's bisher ein.

Ziel der Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, war es, zu dem Problem der Variabilität des EOG's hinsichtlich der Einflußfaktoren Person, Tag und Tageszeit Stellung zu nehmen und deren Einfluß auf die inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite darzustellen.

2. Geschichtlicher Überblick

Der Berliner Physiologe DU BOIS-REYMOND entdeckte 1849 eine Potentialdifferenz zwischen dem vorderen und hinteren Augenpol am isolierten Schleieauge. Dieses sogenannte Bestandpotential ist das am längsten bekannte bioelektrische Phänomen am Auge. DEWAR (1877) konnte dieses Bestandpotential zuerst vom Menschen ableiten, während HOLMGREN (1880) Änderungen unter Belichtung beobachtete. DEWAR und McKENDRICK (1866) stellten eine Gegensätzlichkeit der Polarisation des beobachteten Potentials zwischen Vertebraten und Avertebraten fest, was auch auf seine Abhängigkeit von der Anordnung der Sinnesepithelien hinweist.

1881 konnten es KÜHNE und STEINER an der isolierten Netzhaut nachweisen, an der Sklera jedoch nicht, und somit einen ersten Hinweis auf den retinalen Ursprung des Bestandpotentials geben.

In der folgenden Zeit wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, um die Entstehung des Bestandpotentials zu erklären, z.B. daß es sich um ein Donnan-Potential an der Blut-Kammerwasserschranke handele (LEHMANN und MEESMANN 1924),

um einen Verletzungsstrom (WALLER 1905) oder Ausdruck einer ständigen Depolarisation der Sinnesepithelzellen (MÜLLER-LIMMROTH 1959) sei.

Durch MARG (1951) wird die Ableitung des Bestandpotentials erstmals als Elektro-Oculogramm (EOG) bezeichnet. Daß dieses EOG alleine durch eine Verschiebung des Bulbuspotentials bedingt ist, zeigten zuerst MOWRER, RUCH und MILLER (1935) bei Ableitung des Bestandpotentials durch Augenbewegungen. FENN und HURSH (1937) entdeckten zuerst den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß durchgeführter Augenbewegungen und der Höhe des Potentials.

Während schon HOLMGREN eine Zunahme des Bestandpotentials bei Belichtung registrierte, beschrieb zuerst MILES (1940) eine Abnahme in Dunkelheit. Aufbauend auf dieser Erkenntnis der Potentialoscillationen in Dunkelheit und Licht, nämlich einem Abfall im Dunkeln und einem Potentialanstieg im Hellen, schufen in den fünfziger Jahren FRANCOIS et al. (1955-1956), ASERINSKY (1955), KRIS (1958), KOLDER (1959) und hauptsächlich die Arbeitsgruppe um ARDEN (1962) die Grundlage der klinischen Elektro-Oculographie.

In letzter Zeit bemüht sich vor allem die Arbeitsgruppe um TÄUMER (1974) durch eine Verbesserung der Ableitungstechnik und systematische Erforschung der Grundlagen des oscillatorischen Charakters des Bestandpotentials, die Aussagefähigkeit des EOG's für klinische Belange zu verbessern.

II. Physiologische Grundlagen

1. Theoretische Basis des Bestandpotentials

Das Auge verhält sich elektrisch gesehen wie ein Dipol, d.h. die corneo-retinale Potentialdifferenz entspricht in seiner Achse ungefähr der Sehachse. Die Hornhaut ist dabei elektropositiv gegenüber der elektronegativen Netzhaut. Das Bestandpotential besteht mindestens aus zwei Komponenten, erstens einem sogenannten Basiswert und zweitens aus durch Licht induzierten Oscillationen, die sich in charakteristischer Weise verhalten. Im Dunkeln erfolgt eine Abnahme dieses Potentials, während im Hellen eine Zunahme zu beobachten ist. In Dunkeladaptation sinkt das Potential ab und erreicht nach einer gewissen Zeit, die abhängig ist von der vorausgegangenen Helladaptation, einen Basiswert. Bei nachfolgender Helladaptation wird ein Lichtgipfel (light-peak) erreicht. Bei fortwährender Helladaptation sinkt das Potential wieder langsam ab, erreicht einen unteren Kulminationspunkt, der jedoch höher ist als der vorangegangene Basiswert und steigt wieder zu einem zweiten Hellgipfel an. Nach ca. 90 Minuten erreicht die Oscillation wieder eine Mittellinie (Abb. 1).

Auf dieses eigenartige Verhalten des Bestandpotentials in Form einer gedämpften Schwingung machte zuerst KOLDER (1959) aufmerksam. Diesen sogenannten langsamen Oscillationen

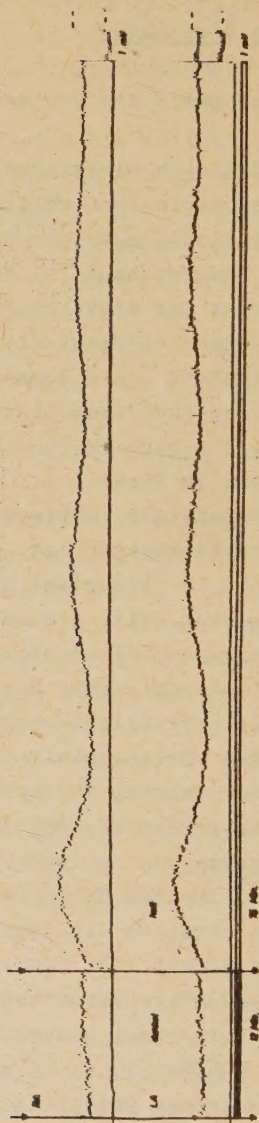


Abb. 1: Das Bestandpotential folgt nach einmaligem Belichtungswechsel einer gedämpften Schwingung.

RA = rechtes Auge

LA = linkes Auge

Eichung: 1 Millivolt

(slow-oscillations) sind schnelle Oscillationen (fast-oscillations) von ein- bis zweiminütiger Frequenz (KOLDER und BRECHER 1966) superimponiert.

Nach ARDEN et al. (1962) fällt in Dunkelheit das Potential zu einem von dem Grad einer vorausgegangenen Helladaptation unabhängigen, jeweils konstanten Wert ab, nämlich dem Dunkel-tal: Der Abfall würde also einem Alles-oder-Nichts-Gesetz unterliegen. MÜLLER et al. (1970) fanden mit und ohne vorausgegangener Präadaptation keinen mathematisch-statistisch gesicherten Unterschied im EOG. Neue Untersuchungen (TÄUMER 1974) zweifeln jedoch diese Alles-oder-Nichts Theorie stark an, denn wenn die Dunkelphase nach einem angenommenen vorausgegangenen Hellgipfel beginnt, so ist das Dunkeltal stets niedriger, als wenn die Dunkelphase etwa nach dem Auspendeln der Oscillationen (steady-state) einsetzt, wie auch THALER und HEILIG (1973) demonstrieren konnten. Dies widerspricht der Alles-oder-Nichts-Theorie von ARDEN. Mit geringer Leuchtdichte kann schon nach ca. 35 Minuten ein sogenanntes steady-state, also ein Auspendeln der Schwingungen, erreicht werden.

Der Anstieg zum Hellgipfel ist in einem weiten Bereich von dem Logarithmus der Leuchtdichte (MÜLLER-LIMMROTH, KOLDER, ARDEN) abhängig, d.h. helleres Licht produziert auch einen höheren Lichtgipfel.

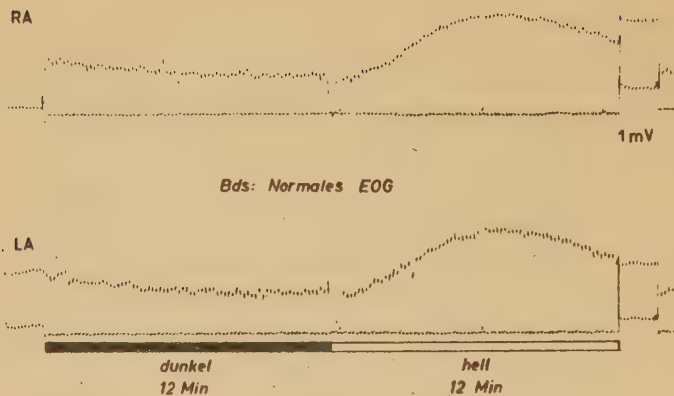


Abb. 2: Normales EOG (Original-Kurve)

Abfall des Potentials im Dunkeln,

Anstieg im Hellen zum Hellgipfel

RA = rechtes Auge; LA = linkes Auge

Eichung: 1 Millivolt

Die Höhe des menschlichen Bestandpotentials liegt nach ARDEN bei ca. 6 - 10 Millivolt. Bei der klinisch nur möglichen indirekten Ableitungsmethode werden jedoch Amplituden bis höchstens ca. 2,5 Millivolt erreicht. (Abb. 2)

Um die lichtabhängigen Schwankungen dieses Augendipols für diagnostische Zwecke meßbar zu machen, muß eine indirekte Ableitungstechnik angewendet werden, denn es ist nicht möglich, eine Elektrode beim Patienten am hinteren Augenpol anzubringen.

Es werden deshalb jeweils am inneren und äußeren Lidwinkel Hautelektroden aufgeklebt, und von der zu untersuchenden Person Augenbewegungen in einem konstanten Winkel durchgeführt. (Abb. 3)

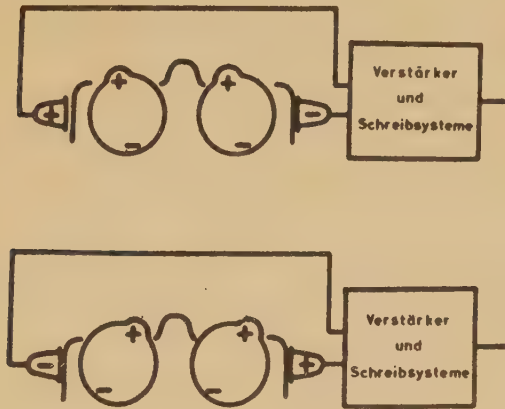


Abb. 3: Schematische Darstellung der indirekten Ableitungstechnik des EOG's:

Durch Augenbewegungen wird durch Verschieben des Augendipols die Potentialdifferenz erfaßt.

Damit ist es möglich, die Potentialdifferenz an den beiden Elektroden zu messen. Voraussetzung ist, daß der Winkel der Augenbewegungen immer konstant bleibt. Nach MACKENSEN und HARDER (1954), KRIS (1958), ARDEN (1962) u.a. ist die

Potentialverschiebung bis ca. 35 Grad linear zu den Augenbewegungen, d.h. eine Änderung des Dipolpotentials wird auch eine Änderung der durch die gleichgroßen Augenbewegungen aufgetragenen Amplituden hervorrufen.

Vom Akkommodationszustand ist das Bestandpotential unabhängig (BORNSCHEIN und SCHUBERT 1957), was für die Bewertung der routinemäßigen EOG-Ableitung von Bedeutung ist.

2. Ursprung des Bestandpotentials

Der Ursprung dieses vom Ruhe- oder Bestandpotential gebildeten Kraftfeldes des Auges ist bis heute nicht völlig aufgeklärt.

Obwohl HOLMGREN schon einen retinalen Entstehungsmechanismus annahm, war man lange der Auffassung, er sei muskulärer Natur (z.B. Iris-Muskel, äußere Augenmuskeln) bis MOWRER et al. (1936) nachwiesen, daß das Potential bei einer curarisierten Katze unverändert blieb, jedoch verschwand nach chemischer Zerstörung der Netzhaut. Einen wichtigen Beitrag zur Erforschung des Entstehungsortes lieferten die Arbeiten von NOELL (1952 bis 1954) über den Stoffwechsel der Retina. Durch selektive Zerstörung von Netzhautschichten konnte er nachweisen; nach Destruktion des Sinnesepithels durch Monojodessigsäure, wobei das Pigmentepithel

der Netzhaut nicht wesentlich verändert wird, war bei erhaltenem Bestandpotential das ERG erloschen. Eine Zerstörung des Pigmentepithels durch Natriumjodat, wobei wiederum die Sinnesepithelschicht wenig beeinflußt wird, bewirkte ein Erlöschen des Bestandpotentials.

HECK und PABST (1957) wiederholten die Versuche mit gleichem Ergebnis, stellten darüberhinaus fest, daß das EOG gegen Ischämie länger resistent ist als das ERG. Ein intaktes Pigmentepithel ist für das Zustandekommen des EOG's erforderlich, denn nach seiner Zerstörung durch Natrium-Jodat ist, wie die Versuche von NOELL, HECK und PABST bewiesen, kein Bestandpotential mehr nachweisbar. Sie schlossen, daß das Bestandpotential durch den Elektrolytstoffwechsel des Pigmentepithels gebildet und von den Photorezeptoren gesteuert wird. Zur Zeit ist es noch nicht möglich, den Mechanismus, der den Lichtanstieg verursacht, exakt zu beschreiben. Da der zeitliche Ablauf der Potentialänderungen sehr langsam ist, kann er keine direkte Beziehung zur neuronalen Aktivität haben. Es ist bekannt, daß das Pigment an der Regeneration des Sehpurpurs beteiligt ist (DOWLING und GIBBENS 1961): Wenn Licht auf die Netzhaut fällt, wird ihr Sehpurpur zerstört und muß durch einen aktiven Stoffwechselvorgang ersetzt werden. Es wurde nachgewiesen, daß der Vitamin A-Anteil des isolierten Sehpurpurmoleküls zum Pigmentepithel wandert, wo dann

der Stoffwechselprozeß stattfindet: Dort entsteht das Potential für den Lichtanstieg. Die Faktoren für einen normalen Lichtanstieg des EOG's sind nach ARDEN und KELSEY funktionierende Stäbchen, ein funktionierendes Pigmentepithel, bestehender Kontakt zwischen Sinnesepithel und Pigmentepithel und eine ausreichende Blutversorgung der Chorioidea.

Praktisch findet man immer dann pathologische EOG's, wenn eine dieser Bedingungen oder mehrere nicht erfüllt sind. Dabei ist zu beachten, daß das EOG ein Summenpotential (mass-response) der Netzhaut ist, so daß die Erkrankung umschriebener Netzhautstellen oder der Macula allein meist mit dem EOG nicht erfaßt werden kann.

III. Material und Methode

1. Eigene Ableitungstechnik

Die Ableitungen werden in einem elektrisch abgeschirmten und geerdeten Faraday'schen Käfig und in liegender Position durchgeführt. Während der ca. 10-minütigen Testvorbereitung wird in dem Untersuchungsraum ein schwaches Raumlicht eingeschaltet. Die Pupillen werden nicht medikamentös erweitert. Anlegen Beckmann'scher Hautklebelektroden (Durchmesser 11 mm) nach vorangegangener Hautreinigung mit Methylalkohol am inneren und äußeren Lidwinkel. Eine Erdelektrode wird auf der Stirn aufgeklebt. (Abb. 4)

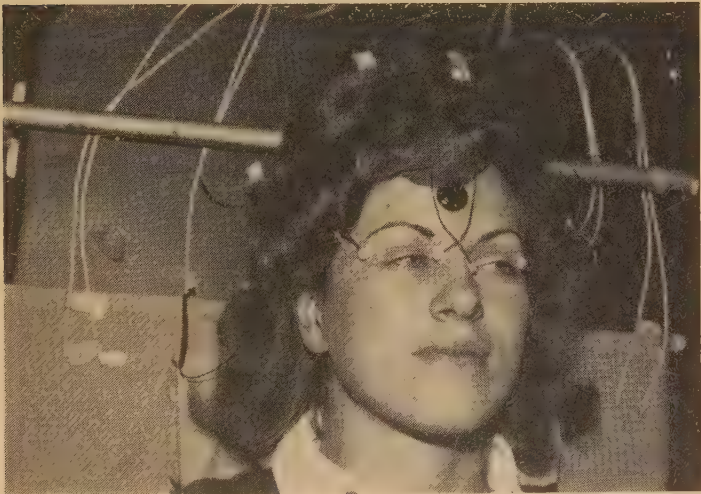


Abb. 4: Sitz der Elektroden am inneren und äußeren Lidwinkel.

Erdelektrode an der Stirn.

Über der Testperson ist in ca. 70 cm Abstand ein Leuchtkasten von der Größe 80 x 80 cm angebracht. Das Licht wird durch acht in der Helligkeit stufenlos regulierbare Leuchtstoffröhren erzeugt, vor diesen befindet sich als Diffusor eine Milchglasscheibe. (Abb. 5)

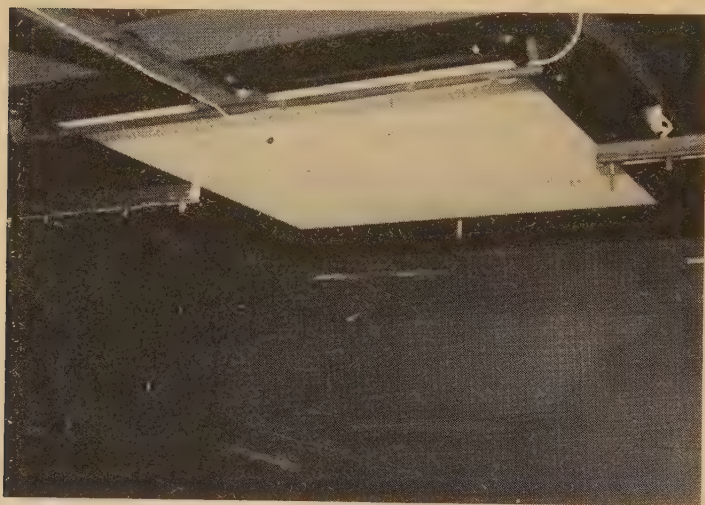


Abb. 5: Aufbau des Leuchtkastens und der Fixationslichter.

Rechts und links vom Leuchtkasten befinden sich die Fixationslämpchen, durch die die Augenbewegungen in einem Blickwinkel von knapp über 30 Grad gesteuert werden. Die Lämpchen werden so geschaltet, daß während einer Minute sechsmal ein Bewegungszyklus rechts-links durchgeführt wird und sich deshalb sechs EOG-Amplitudenmeßwerte ergeben.

Die eigentliche EOG-Ableitung besteht aus zwei Teilen: Erstens einer zwölfminütigen Dunkelphase und zweitens einer ebensolchen zwölfminütigen Hellphase bei 500 Lux. Während der gesamten 24-minütigen Ableitungsdauer führt die Testperson die oben beschriebenen Augenbewegungen durch. Die Verstärkung der Potentiale erfolgt in drei Stufen durch Differenzgleichspannungsverstärker (Gerät Firma Tönnies, Freiburg, Abb. 6).

Damit durch eine Spannungsverlagerung an den Elektroden keine Nulllinien-Verschiebung auftreten kann, wird die Nulllinie durch eine automatische Rückstellung des Arbeitspunktes auf einem konstanten Wert gehalten.

Die Potentiale werden mittels eines adaptierten Direktschreibers mit Breitschreibesystemen mit einer Papiergeschwindigkeit von einem Zentimeter pro Minute aufgezeichnet. Dadurch entsteht eine EOG-Hüllkurve. Dies ist eine weitgehend automatische Ableitungstechnik.

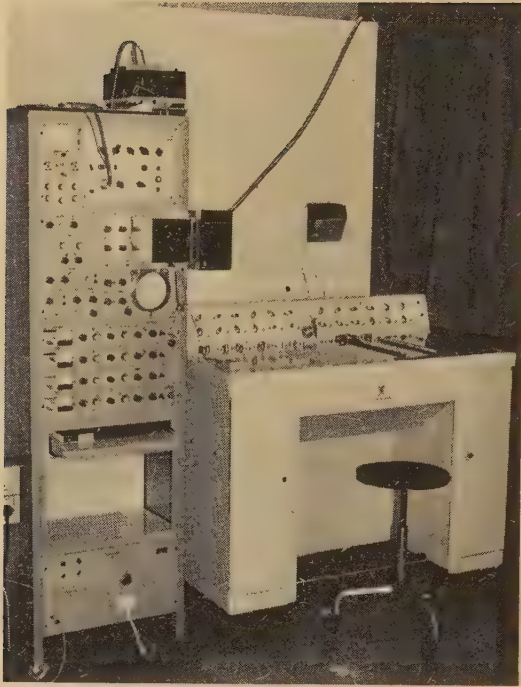


Abb. 6: Links Oculograph mit Mitten- und
Endverstärker,
rechts umgebauter Schwarzer-Direkt-
schreiber mit adaptierten Breitband-
schreibersystemen, Zeitmarkierung,
Markierung für Hell-und Dunkelphase.

2. Auswertungskriterien

Die Auswertung des EOG's berücksichtigt die zur Bildung des Basiswertes und der oscillatorischen Schwingungen beitragenden Faktoren. Zunächst werden die EOG-Amplitudenmeßwerte anhand der Eichung in Millivolt umgerechnet und nach Mittelung von sechs Werten pro Minute graphisch für das rechte und linke Auge getrennt dargestellt (Abb. 7).

Die Auswertung erfolgt nach folgenden Kriterien:

1. Basiswert des Bestandpotentials,
2. Amplitude des Dunkeltals und Zeit bis zum Erreichen des Dunkeltals,
3. Amplitude des Hellgipfels und Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels,
4. Errechnen des sogenannten ARDEN-Quotienten aus dem Wert des Hellgipfels und des Dunkeltals. Dieser Wert wird mit 100 multipliziert.

Beispiel: Hellgipfel 1,6 Millivolt

Dunkeltal 0,8 Millivolt

Quotient = $2 \times 100 = 200$

Dieser Quotient ist hauptsächlich Ausdruck für ein normales oder pathologisches EOG.

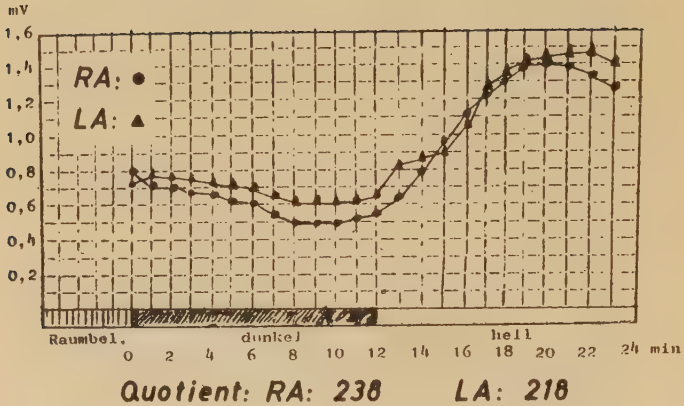


Abb. 7: Graphische Darstellung des EOG's
nach Umrechnung der Amplituden-
meßwerte in Millivolt.

RA = rechtes Auge

LA = linkes Auge

3. Versuchsanordnung

a) Zur globalen Trennung normal krank

Für eine gute klinisch-diagnostische Verwertbarkeit einer Meßmethode sind folgende Voraussetzungen zu fordern:

- α) eine geringe Variabilität der benutzten Parameter bei einem Normalkollektiv mit einem (oder mehreren) zu differenzierenden Krankenkollektiv(en);
- β) bei einer zunächst beobachteten großen Variabilität Herauskrystallisieren von Einflußfaktoren auf diese Variabilität, um sie durch entsprechende Berücksichtigung auszuschalten mit dem Ziel, dadurch die Variabilität einzuschränken.

Zur Untersuchung der Frage, ob die im EOG üblicherweise erhobenen Parameter überhaupt geeignet sind, zwei durch Außenkriterien definierte Gruppen zu trennen, wurden bezüglich der einzelnen Parameter (siehe oben) die Häufigkeitsverteilungen neben Mittelwert und Standardabweichung zweier Gruppen festgestellt.

(Gruppe I = Normalkollektiv
Gruppe II = Retinopathia pigmentosa).

Um dies zu untersuchen, wurden die EOG's von 24 augengesunden Personen ohne Refraktionsanomalien den EOG's von Patienten mit einer ophthalmoskopisch gesicherten Retinopathia pigmentosa gegenübergestellt und statistisch ausgewertet. Zur Veranschaulichung der Verteilungsformen der erhobenen Parameter wurde die Häufigkeitsverteilung graphisch dargestellt.

b) Zur Variabilität

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen von KRIS (1957), DAVIS und SHAKEL (1960), FENN und HURSH (1960), van LITH und BALIK (1970, 1971) ist primär mit einer sehr großen Schwankungsbreite des EOG's zu rechnen, was nach KELSEY (1967) und MÜLLER und HAASE (1970) eine gewisse Einschränkung der diagnostischen Leistung des EOG's bedeutet.

Um die Einflußfaktoren Person, Tag und Tageszeit auf die Variabilität des EOG's zu untersuchen, wurden an 10 gesunden Versuchspersonen ohne Augenerkrankungen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren an jeweils drei verschiedenen Tagen je ein EOG zu vier verschiedenen Tageszeiten abgeleitet:

5 männliche und 5 weibliche Versuchspersonen, insgesamt 240 EOG's. Für die durchgeführten Analysen wurden die Amplitudenmeßwerte für jedes EOG ($2 \times 12 \times 6 = 144$ Meßdaten) mit einer optischen Lupe abgelesen und die Werte auf

Lochkarten zur weiteren maschinellen Auswertung übertragen. Zur Ausgleichung allfälliger Ablesefehler wurde mit Hilfe einer gleitenden Mittelwertberechnung eine Glättung der erhaltenen Hüllkurve durchgeführt. Zur Quantifizierung der Anteile der Variabilität, die auf die berücksichtigten Faktoren zurückzuführen sind, wurde eine dreifach klassifizierte Varianzanalyse durchgeführt, wobei die Faktoren Person, Tag und Tageszeit als zufällige Effekte aufgefaßt wurden und die Tage den Personen und innerhalb der Tage wiederum die Tageszeiten als hierarchisch untergeordnet betrachtet wurden. Rechts und links wurde als Wiederholungsmessung aufgefaßt, weil kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Augen besteht.

IV. Ergebnisse

1. Zur globalen Trennung normal-krank

Die Elektro-Oculogramme eines Normalkollektivs und eines Patientenkollektivs werden gegenübergestellt und die üblicherweise erhobenen Parameter Quotient, Dunkeltal und Hellgipfel statistisch ausgewertet.

Eine tabellarische Übersicht über die Häufigkeitsverteilungen neben Mittelwert und Standardabweichung der verwendeten Parameter wird gegeben.

(Abb. 8)

(Gruppe I = Normalkollektiv

Gruppe II = Retinopathia pigmentosa)

		GRUPPE I	GRUPPE II		t-TEST	SIGNIFIKANZ- BEURTEILUNG
QUOTIENT	n	24	16	t	17,6	$\ll < 0,001$
	x	231,3	113,2			
	Sx	23,8	14,9	FG	38	
DUNKELTAL	n	24	16	t	2,9	$\ll < 0,001$
	x	61,7	45,4			
	Sx	17,9	16,7	FG	38	
HELLGIPFEL	n	24	16	t	7,0	$\ll < 0,001$
	x	143,9	52,0			
	Sx	24,0	22,4	FG	38	

Abb. 8: Tabellarische Übersicht der verwendeten Parameter.

n = Anzahl der untersuchten Personen

x = Mittelwert

Sx = Standardabweichung

FG = Freiheitsgrade

Abbildung 9 zeigt das EOG bei einer beiderseitigen Retinopathia pigmentosa: Die Oscillationen sind völlig erloschen, das Basispotential erniedrigt.

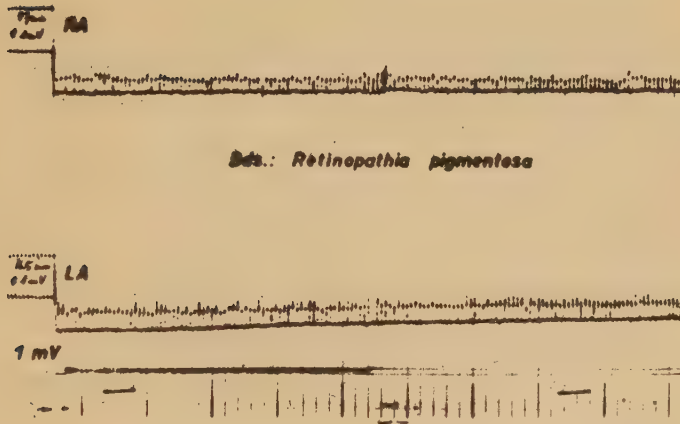


Abb. 9: EOG bei Retinopathia pigmentosa

RA = rechtes Auge

LA = linkes Auge

Eichung: 1 Millivolt

Unter der Annahme einer Normalverteilung der Gruppe I würde in 95 % der Fälle der zu erwartende ARDEN-Quotient zwischen 185 und 280 liegen. Zur Veranschaulichung der erhobenen Parameter wurde die Häufigkeitsverteilung graphisch dargestellt. (Abb. 10)

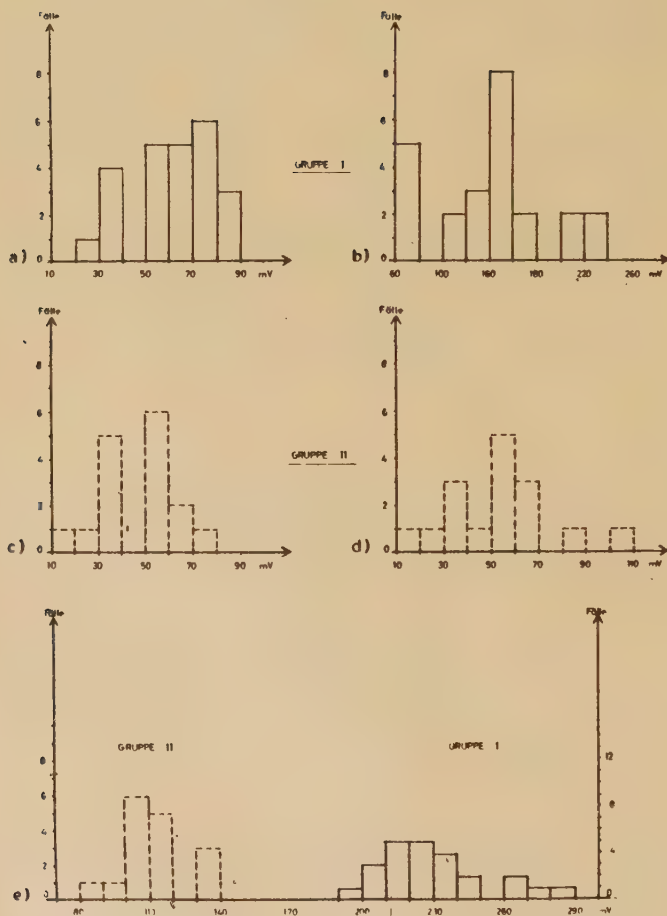


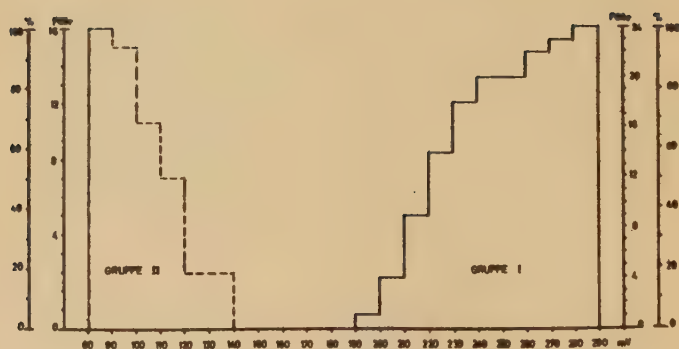
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung:

- | | | | |
|----|-----------------|-------------------|--------------|
| a) | Gruppe I | (Normalkollektiv) | = Dunkeltal |
| b) | Gruppe I | (Normalkollektiv) | = Hellgipfel |
| c) | Gruppe II | (Ret.pigmentosa) | = Dunkeltal |
| d) | Gruppe II | (Ret.pigmentosa) | = Hellgipfel |
| e) | Gruppe I und II | | = Quotient |

Aus den Graphiken ist ersichtlich, daß es sich prinzipiell um unimodale, in etwa symmetrische Verteilungen handelt. Auffällig ist jedoch in der Gruppe I (Hellgipfel, Abbildung 10 b), daß Meßwerte zwischen 60 und 80 Millivolt in nicht erwarteter Häufigkeit auftraten. Es ist jedoch hier ein zufälliges Ergebnis anzunehmen, da Meßwertfehler ausgeschaltet werden konnten.

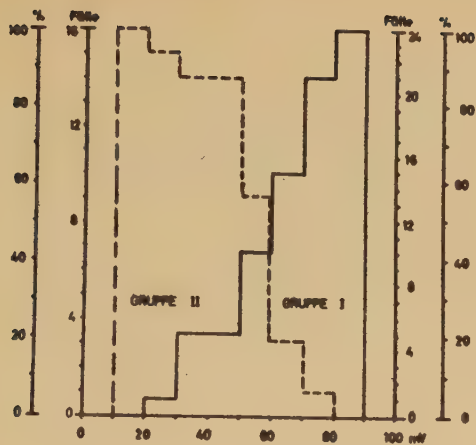
Welchen diagnostischen verwertbaren Trenneffekt zeigen nun die einzelnen Parameter ?

Aufgrund des vorliegenden Untersuchungsgutes weisen die Summenverteilungen für den Quotienten für die Gruppen I und II (Abbildung 11) keine Überschneidungen auf, so daß bezüglich dieses Parameters eine optimale Trennung der beiden Kollektive möglich erscheint.



AAb. 11: Summenverteilung für den Quotienten
der Gruppen I und II:
Es tritt keine Überschneidung auf.

Für das Dunkeltal und den Hellgipfel ergeben
sich weniger auseinanderliegende Summenver-
teilungen (Abbildungen 12 a und b.)



a)



b)

Abb. 12 a. und b.: Summenverteilungen.

a) Dunkeltal

b) Hellgipfel

Anders als beim Quotienten (siehe Abbildung 11) treten hier Überschneidungen auf.

Bezüglich des Dunkeltals überschneiden sich die beiden Kollektive zwischen 20 und 80 Millivolt, während der Überschneidungsbereich für den Hellgipfel zwischen 60 und 110 Millivolt liegt.

Wie bereits angedeutet, ergibt der ARDEN-Quotient die beste Trennmöglichkeit, da hier 0 % im Unsicherheitsbereich liegen (Abb. 13).

	UNSICHERHEITSBEREICH für ZUORDNUNG in % der GESAMTFALLZAHL	GRUPPE I im MEßWERTBEREICH der GRUPPE II in %	GRUPPE II im MEßWERTBEREICH der GRUPPE I in %
QUOTIENT	0	0	0
DUNKELTAL	90	88	95
HELLGIPFEL	25	29	32

Abb. 13: Ergebnisse der Gruppenzuordnung
der einzelnen Patienten anhand der
berücksichtigten Meßwerte wie
Quotient, Dunkeltal und Hellgipfel.

2. Zur Variabilität

Obwohl die im folgenden dargestellten Ergebnisse eigener Untersuchungen eine große Variabilität der benützten Parameter bestätigen, erscheint ein einschränkendes Urteil zur klinisch-diagnostischen Verwertbarkeit des EOG's zunächst unberechtigt, vielmehr sollten folgende Fragen beantwortet sein:

1. Lassen sich Einflußfaktoren, die nennenswerte Anteile an der Gesamtvariabilität erklären, finden ?
Wenn nicht:
2. Sind die üblichen verwendeten Parameter überhaupt geeignet ?

Mit Hilfe der Intraklasskorrelationskoeffizienten ergibt sich im Rahmen der durchgeführten Analyse die Möglichkeit, ein Verhältnis der berücksichtigten Faktoren zu der Gesamtvarianz zu errechnen (Abb. 14).

	<u>Pers. + Tag + Zeit</u> Gesamtvarianz	<u>Pers. + Tag</u> Gesamtvarianz	<u>Pers.</u> Gesamtvarianz
Dunkel - Tal	74 %	70 %	67 %
Hell - Gipfel	88 %	80 %	78 %
Dunkel - Zeit	28 %	6 %	2 %
Hell - Zeit	29 %	13 %	10 %
Quotient	57 %	55 %	51 %

Intraklasskorrelations - Koeffizienten (Proz.)

Abb. 14: Intraklasskorrelationskoeffizienten
(Angaben in %).

Es zeigt sich hier, daß bei den Amplitudenmeßwerten, also Dunkeltal und Hellgipfel, durch diese Einflußfaktoren 74 % bzw. 88 % der Gesamtvarianz erklärt werden konnten, wovon wiederum der größte Anteil durch den Faktor Person, also der interindividuellen Schwankung, mit 67 % beim Dunkeltal und mit 78 % beim Hellgipfel verursacht wird. Das bedeutet, daß die Faktoren Tag bzw. Tageszeit einen kaum zu berücksichtigenden Einfluß auf die Gesamtvarianz des EOG's ausmachen.

Ein wesentlich anderes Bild ergibt sich bei den Zeiten, die bis zum Erreichen des Dunkeltals bzw. Hellgipfels verstreichen: nur 28 % bzw. 29 % der Gesamtvarianz war hier durch die berücksichtigten Faktoren zu erklären; allerdings tritt der Anteil der interindividuellen Varianten in den Hintergrund, während die beiden anderen Faktoren erkennbarer erscheinen. Wie erwartet, erklärt sich beim Quotienten die gefundene Gesamtvarianz mit 57 % zum größten Teil aus der interindividuellen Schwankung, nämlich zu 51 %.

Die oben beschriebene Situation spiegelt sich beim Test der durch die Faktoren erklärte Variabilität, nämlich den Varianzkomponenten wieder (Abb. 15). Die Amplitudenmeßwerte drücken auch hier wieder eine große interindividuelle Schwankungsbreite aus, dementsprechend auch beim Quotienten.

Errechnete Testgröße*
für Faktor

	Personen	Tage	Tageszellen
Dunkel - Tal	<u>24,4</u>	2,1	1,3
Hell - Gipfel	<u>44,1</u>	1,6	2,4
Dunkel - Zeit	1,6	1,4	1,6
Hell - Zeit	2,9	1,2	1,5
Quotient	16,7	1,7	1,1

*Kritischer Wert der F-Verteilung ($\alpha \leq 5\%$)
 $|F(9,20)=2,39|F(20,90)=1,7|F(90,120)=1,4|$

Abb. 15: Test der Varianzkomponenten auf
Unterschied von 0

Da durch die Intraklasskorrelationskoeffizienten nur ca. 30 % der Gesamtvariabilität durch die drei berücksichtigten Faktoren bei den Zeitmeßpunkten erklärt werden konnten, sind die entsprechenden Varianzkomponenten - darunter auch die interindividuelle Varianz - entweder nicht oder gerade statistisch sicherbar.

Das oben Geschilderte veranschaulicht die Abbildung 16, in der die Mittelwerte der Quotienten als der diagnostisch am häufigsten verwendete Parameter für das EOG und deren Standardabweichung der 10 Testpersonen dargestellt sind.

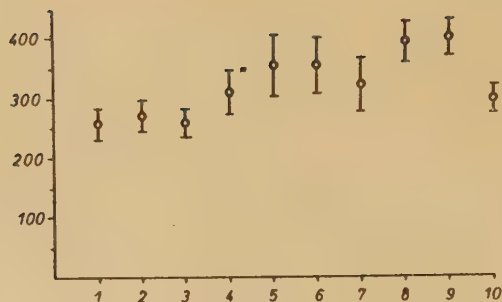


Abb. 16: Mittelwerte der Quotienten der 10 untersuchten Personen mit Standardabweichung.

Der höchste gefundene Quotient liegt bei 394, der niedrigste bei 255, die interindividuelle Schwankungsbreite ist gut zu erkennen.

Bei den fünf untersuchten Einzelvarianten ergab sich für die 240 EOG's folgendes Bild der Mittelwerte und deren Standardabweichung (Abb. 17).

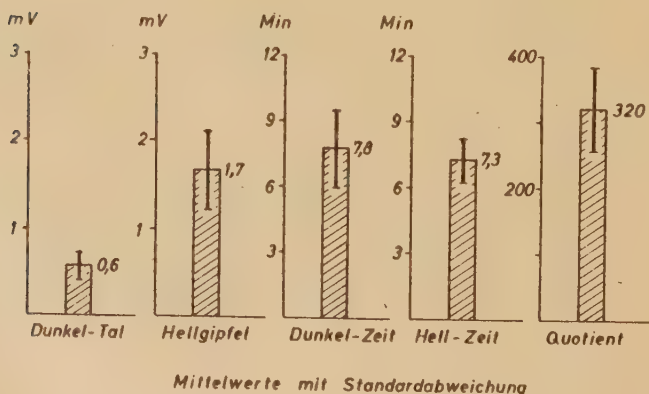


Abb. 17: Mittelwerte mit Standardabweichung der fünf untersuchten Einzelvarianten.

Die Mittelwerte betragen für das Dunkeltal
0,6 mV, für den Hellgipfel 1,7 mV, für die
Zeit bis zum Erreichen des Dunkeltals 7,8 min.,
für die Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels
7,3 min. und für den Quotienten 320.

V. DISKUSSION :

Das Elektrooculogramm (EOG) ist das indirekt abgeleitete Bestandpotential des Auges. Viele Faktoren haben Einfluß auf den Verlauf der Oscillationen dieses Bestandpotentials. Ein für die Klinik brauchbarer Test muß erstens von relevanter Aussagekraft sein, zweitens nicht zu große Unannehmlichkeiten für die Patienten mit sich bringen und darf drittens nicht zu lange dauern. Die Auswertung des EOG's kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Von den hier untersuchten Parametern, wie zum Beispiel Amplitude des Dunkeltals und Zeit zum Erreichen des Dunkeltals, Amplitude des Hellgipfels und Zeit bis zum Erreichen des Hellgipfels, dem Basiswert des Bestandpotentials und dem ARDEN-Quotienten besitzt der ARDEN-Quotient, der gebildet wird aus dem Dunkeltal und dem Hellgipfel, den besten diagnostisch verwertbaren Trenneffekt. Bei der Gegenüberstellung zweier durch Außenkriterien definierten Gruppen (Gruppe I = Normalkollektiv, Gruppe II = Retinopathia pigmentosa) traten bei den Summenverteilungen für den ARDEN-Quotienten keine Überschneidungen auf, aber jedoch bei der Bewertung des Dunkeltals und des Hellgipfels, so daß diese Parameter nur wenig geeignet sind, um ein EOG als normal oder pathologisch verändert zu klassifizieren.

Die Mittelwerte des ARDEN-Quotienten betragen bei dem untersuchten Kollektiv von augengesunden Personen im Mittel 320. Aber auch dieser ARDEN-Quotient unterliegt noch einer großen Schwankungsbreite, die möglicherweise in der indirekten Ableitungstechnik begründet liegt und auch in den Oscillationen des Bestandpotentials, die dem Test vorausgehen und den Potentialverlauf der EOG-Testung beeinflussen können. Bei der Bewertung der Schwankungsbreite im EOG fällt besonders die interindividuelle Schwankung auf, also die Schwankung von Person zu Person. Die intraindividuelle Schwankung, also die Schwankung innerhalb einer Person, kann, da sie sehr gering ist, vernachlässigt werden. Auch Tag und tageszeitliche Schwankungen treten sowohl quantitativ als auch qualitativ gegenüber der interindividuellen Schwankung zurück. Daraus leitet sich die Tatsache ab, daß der Versuch zur Standardisierung der EOG-Ableitung, also z.B. eine Ableitung jeweils zu bestimmten Tageszeiten nicht notwendig erscheint.

VI. Zusammenfassung

Das Elektro-Oculogramm (EOG) ist die Ableitung der corneo-retinalen Potentialdifferenz des Auges, des sogenannten Bestandpotentials. Elektrisch gesehen ist das Auge ein Dipol mit elektropositiver Hornhaut und elektronegativer Netzhaut. Bei Belichtungswechsel erfolgt eine Änderung dieses Bestandpotentials: in Dunkelheit fällt das Potential zu einem Dunkeltal ab, während ein Hellgipfel in nachfolgender Helladaptation erreicht wird. Bei fortwährender Helladaptation schwingt das Potential in Form einer gedämpften Schwingung aus.

Die typischen Änderungen dieses Augen-Dipols sind diagnostisch bei Erkrankungen der Netzhaut verwertbar: aus den Werten von Dunkeltal und Hellgipfel kann ein Quotient gebildet werden, der neben dem Basiswert des Bestandpotentials hauptsächliches Kriterium für ein normales oder pathologisch verändertes EOG ist.

Im EOG ist primär mit einer sehr großen Schwankungsbreite zu rechnen, was eine gewisse Einschränkung der diagnostischen Leistung des EOG's erwarten läßt, zumindest in der heute üblichen Ableitungstechnik.

Die Untersuchung der Frage, ob die im EOG üblicherweise erhobenen Parameter geeignet sind, zwei durch Außenkriterien definierte Gruppen zu trennen, wurden bezüglich der einzelnen Parameter die

Verteilung zweier Gruppen (Normalkollektiv und Retinopathia pigmentosa) festgestellt. Dabei ergibt sich, daß der Quotient die beste Unterscheidungsmöglichkeit hat, da hier 0 % im Unsicherheitsbereich liegen.

Die durchgeführten Untersuchungen zur Variabilität bestätigen die große interindividuelle Schwankung, also die Schwankung von Person zu Person. Im Vergleich hierzu treten Tag und tageszeitliche Schwankungen sowohl quantitativ als auch qualitativ zurück. Daraus leitet sich ab, daß der Versuch zur Standardisierung der EOG-Ableitung, also z.B. eine Ableitung jeweils zu bestimmten Tageszeiten nicht notwendig erscheint.

Zweifellos muß jedoch bei der Bewertung jeder EOG-Testung auf die große interindividuelle Schwankungsbreite Rücksicht genommen werden und jede EOG-Bewertung sollte mit Kritik durchgeführt werden.

VII. L I T E R A T U R

ARDEN, G.B.,
BARRADA, A. und
KELSEY, J.H.:

New clinical test of retinal
functions based upon the standing
potential of the eye.
Brit.J.Ophthal.46, 449-467 (1962).

ARDEN, G.B.,
BARRADA, A. und
KELSEY, J.H.:

Analysis of the electro-
oculogram of a series of normal
subjects.
Brit.J.Ophthal.46, 468-482 (1962).

ARDEN, G.B. und
FOJAS, M.R.:

Electrophysiological abnormalities
in pigmentary degenerations of
the retina.
Amer.Arch. Ophthal. 68,
369-389 (1962).

ARDEN, G.B. und
KELSEY, J.H.:

Changes produced by light in the
standing potential of the human
eye. J.Physiol.Lond. 161,
189-204 (1962).

ARDEN, G.B. und
KELSEY, J.H.:

Some observations on the rela-
tionship between the standing
potential of the human eye and
the bleaching and regeneration
of visual purple.
J. Physiol.Lond. 161,
205-226 (1962).

ASERINSRI, E.:

Effects of illumination and
sleep upon amplitude of Electro-
Oculogram.
Amer.Arch.Ophthal.53, 542-546
(1955).

BALIK, J. und
LITH, G.H.M. van:

The influence of glucose loading
on the Electro-Oculographic ratio
(EOG) in normal subjects and
diabetics.
Acta Ophthalmologica 48,
1097-1101 (1970).

- BOIS-REYMOND, E. DU: Untersuchungen über thierische Electricitaet.
Reimer, Berlin, Vol. 2, 256 (1849).
- BORNSCHEIN, H. und
SCHUBERT, G.: Bestandpotential und Akkommodationszustand des menschlichen Auges.
Graefes Arch.Ophthal.159, 45-51 (1957).
- DAVIS, J.R. und
SHACKEL, B.: Changes in the Electrooculogram potential levels.
Brit.J.Ophthal. 44; 606-618 (1960).
- DEWAR, J.: The physiological action of light.
Nature 15, 443 (1877).
- DEWAR, J. und
McKENDRIK, J.G.: Zit. nach W. Müller-Limmroth:
Elektrophysiologie des Gesichtssinns.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.
- DOWLING, J.E. und
GIBBONS, J.R.: In "The Structure of the Eye."
Academic Press New York 1961.
- FENN, W.O. und
HURSH, J.B.: Zit. nach Shackel, B. und Davis, J.R.:
A second survey with electro-oculography.
Brit. J. Ophthal.44,337-346 (1960).
- FRANCOIS, J.,
VERRIEST, G. und
ROUCK, A. de: Electro-oculography as a functional test in pathological conditions of the fundus. I. First results.
Brit.J.Ophthal. 40, 108-112 (1956).
- FRANCOIS, J.,
VERRIEST, G. und
ROUCK: Electro-oculography as a functional test in pathological conditions of the fundus. II. Base-value and drop during dark adaptation.
Brit.J.Ophthal.40, 305-312 (1956).
- HECK, J. und
PABST, W.: Über den Ursprung des corneo-retinalen Ruhepotentials.
Elektroretinographie, Hamburger Symposium 1956, Bibl.Ophthal.48,96-107, S.Karger, Basel-New-York 1957.

- HOCHGESAND, P.: Das Elektro-Okulogramm.
Fortschritte der Medizin 32,
1175-1180 (1972).
- HOCHGESAND, P. und
SCHICKETANZ, K.H.: Normwerte für das EOG.
Vortrag 16. Tagung der Österreichi-
scher Ophthalmologischen Gesell-
schaft und Tagung der Vereinigung
Bay. Augenärzte in Würzburg vom
31.5.-2.6.1973.
- HOLMGREN, F.: Über die Retinaströme, Untersu-
chungen aus dem Physiol.Inst.d.
Univ.Heidelberg 3, 278-326
(1880).
- KELSEY, J.H.: Variations in the normal Electro-
Oculogram.
Brit.J.Ophthal. 51, 44-49 (1967).
- KOLDER, H.J. und
SCARPETTI, R.: Registrierung von Änderungen des
Bestandpotentials des menschlichen
Auges.
Pfluegers Arch.Physiol. 267,
295-298 (1958).
- KOLDER, H.J.: Spontane und experimentelle Änderun-
gen des Bestandpotentials des mensch-
lichen Auges.
Pfluegers Arch.Physiol. 268,
258-272 (1959).
- KOLDER, H.J. und
BRECHER, G.A.: Fast oscillations of the corneo-
retinal potential in Man.
Amer.Arch.Ophthal. 75, 232-237
(1966).

- KRIS, Ch.: Diurnal variation in periorbitally measured potential level.
EEG, Clin.Neurophysiol.9, 382 (1957).
- KRIS, Ch.: Corneo-fundal potential variations during light and dark adaptation.
Nature 182, 1027-1028 (1958).
- KÜHNE, W. und
STEINER, J.: Elektrische Vorgänge im Sehorgan.
Unters.Physiol.Inst.Univ.Heidelberg, 4, 64 (1881).
- LEHMANN, G. und
MEESMANN, A.: Über das Bestehen eines Donnan-Gleichgewichtes zwischen Blut und Kammerwasser bzw. Liquor cerebro spinalis.
Pfluegers Arch.Physiol. 205, 201-232 (1924).
- LITH, G.H.M., van: Variability of the Electro-Oculogram.
Acta Ophthalm. 48, 1091-1096 (1970).
- LITH, G.H.M., van: The variability of the EOG in the same person.
Ophthalm. 163, 63-64 (1971).
- MACKENSEN, G. und
HARDER, S.: Untersuchungen zu elektrischen Aufzeichnungen von Augenbewegungen.
Graefes Archiv Ophthalm. 155, 397-412. (1954)
- MARG, E.: Development of electro-oculography.
Amer.Arch.Ophthalm. 45, 169-185 (1951).
- MILES, W.: Experimental modification of the polarity potential of the human eye.
Yale J.of Biology and Medicine Vol. XII, 161-183 (1939-40).

- MOWRER, O.H.,
RUCH, T.G. und
MILLER, N.E.: The corneoretinal potential difference as the basis of the galvanometric method of recording eye movements.
Amer.J.Physiol. 114, 423-428 (1936).
- MÜLLER, W. und
HAASE, E.: Inter- und intraindividuelle Streuungen im EOG.
Graefes Archiv Ophthal. 181, 71-78 (1970).
- MÜLLER, W.,
KÖRBER, H. und
KÖRBER, H.J.: Der Einfluß der Präadaptation auf den Potentialverlauf des EOG.
Graefes Arch.Ophthal. 180, 317-324 (1970).
- MÜLLER-LIMMROTH, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.
- NOELL, W.K.: Azide-sensitive potential difference across the eye-bulb.
Amer.J. Ophthal. 170, 217-238 (1952).
- NOELL, W.K.: Studies on the electrophysiology and metabolism of the retina.
School of Aviant.Med.Project No.21-1201-0004 (1953).
- NOELL, W.K.: Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium.
Amer.J.Ophthal. 36, 103-114 (1953).
- NOELL, W.K.: The origin of the electroretinogram.
Amer.J.Ophthal. 38, 78-90 (1954).

- TÄUMER, R.,
MACKENSEN, G.,
HARTMANN, H.,
MOSER, U.,
STEHLE, R.,
WERNER, W. und
WOLF, D.:
Verhalten des "Bestandpotentials"
des menschlichen Auges nach Be-
lichtungsänderungen.
Graefes Arch.Ophthal. 189, 81-97,
(1974).
- THALER, A. und
HEILIG, P.:
The steady state in EOG.
XI. Symposium of the ISERG,
19.-22.9.1973 Bad Nauheim.
- WALLER, A.D.:
Zit. nach A. KOHLRAUSCH:
Elektrische Erscheinungen am
Auge, Hb. norm. u. path. Physiolo-
gie von A. BETHE, von BERGMANN
und A. ELLINGER, Springer-Verlag
Berlin 1931.

Bei der Ausführung dieser Arbeit wurde
ich von vielen Seiten hilfreich unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. med. A. Nover (Direktor
der Univ.-Augenklinik Mainz) für die Möglich-
keit, an seiner Klinik wissenschaftlich zu
arbeiten.

Herrn Professor Dr. med. P. Hochgesand
für die Überlassung des Themas und viel-
fältige Unterstützung.

Herrn Dr. med. K.H. Schicketanz für die Beratung
bei der statistischen Auswertung der Versuchs-
ergebnisse.

Lebenslauf

Geburtsdatum: 17.10.1946

Geburtsort : Kirn

Eltern : Dr. med. Heinz Esch, prakt. Arzt
Gertrud Esch, geb. Mohr

Schulbesuch : 1953-1957 Volksschule in Monzingen
1957-1966 Staatl. Neusprachl. Gymnasium
in Sobernheim
März 1966 Ablegung der Reifeprüfung
1966-1967 Bundeswehr

Studiengang : 1967-1972 Studium an der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Ablegung der naturwissenschaftlichen Vor-
prüfung im März 1968
Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
im Oktober 1969
24.11.1972 Medizinisches Staatsexamen
1. 1.1973 Medizinalassistent in der Neuro-
chirurgie und I. Med. Klinik der
Universitätsklinik Mainz
9. 1.1974 Approbation
Seit 1.5.1974 Assistenzarzt auf der
chirurgischen Abteilung
des St. Vincenz- und
Elisabeth-Hospitals, Mainz

